

## ВЛИЯНИЕ МУТАЦИИ A82G В ГЕНЕ MMP-12 И C634G В ГЕНЕ VEGF-A НА ТЕЧЕНИЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И РИСК РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Г.В. Яровенко<sup>1</sup>, С.Е. Каторкин<sup>1</sup>, Я.М. Комлева<sup>2</sup>, П.В. Осадчая<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия, 443099

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,  
ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473

**Резюме. Цель исследования:** создание способа прогнозирования развития варикозной болезни нижних конечностей и её рецидива. **Объект и методы.** Проведено два независимых исследования пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей C2-C6 (CEAP-классификатора). В первом, с ультразвуковой диагностикой магистральных вен нижних конечностей и геномным анализом образцов крови, приняли участие 75 человек (20 мужчин, 55 женщин), средний возраст составил  $43,7 \pm 5,9$  года. Методом рандомизации все пациенты были разделены на две группы: I группа ( $n = 17$ ) – с рецидивом варикозной болезни; II группа ( $n = 58$ ) – обратившиеся с варикозной болезнью впервые. Во втором исследовании приняли участие 44 человека (10 мужчин, 34 женщины), средний возраст составил  $55,5 \pm 2,7$  года. Аналогично пациенты разделены на группы – 5 и 39 человек соответственно. Всем пациентам первого этапа исследования выполнена real-time PCR с аллель-специфичными праймерами для определения мутации A82G в гене MMP-12 (матриксная металлопротеиназа – 12) и второго этапа – C634G в гене VEGF-A (эндотелиальный фактор роста фибробластов – A). **Результаты исследования.** У пациентов как I, так и II группы, имеющих ген MMP-12 в гетерозиготном варианте, присутствовала дилатация берцовых и подколенной вены ( $6,4 \pm 0,3$  мм и  $10,7 \pm 0,24$  мм соответственно) с наличием рефлюкса и замедлением эвакуации крови из глубокой венозной системы. У пациентов I группы ген MMP-12 встречался в 80 % случаев, как A/A (гомозиготная) и A/G (гетерозиготная вариация), тогда как во II группе только в 33,3 % случаев. Критерий согласия Пирсона  $\chi^2 = 10,4$  (критическое значение критерия – 6,63),  $p < 0,01$ . Частота рецидива варикозной болезни и мутации гена MMP-12 по критерию Спирмена – 1,0 с числом степеней свободы 23,  $p < 0,05$ . Во втором исследовании обнаружена корреляция между I и II группами пациентов с генотипом C/C (коэффициент Пирсона  $\chi^2 = 0,79$ ,  $p < 0,11$ ) и корреляция по длительности заболевания между группами пациентов с генотипом C/C (гомозиготная вариация) и C/G (гетерозиготная вариация) – коэффициент корреляции Пирсона  $\chi^2 = 0,92$  ( $p < 0,01$ ). **Заключение.** Выявленная взаимосвязь полиморфизма гена MMP-12 с частотой рецидива варикозной болезни служит предиктором развития структурных изменений в стенке вены, а мутация в гене VEGF-A возникает при длительном анамнезе заболевания.

**Ключевые слова:** варикозная болезнь нижних конечностей, рецидив варикозной болезни, мутация гена, VEGF-A, MMP-12.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность директору института экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского государственного медицинского университета, д-ру мед. наук Л.В. Лимаревой за помощь в проведении генетических исследований.

**Соответствие нормам этики.** Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

**Для цитирования:** Яровенко Г.В., Каторкин С.Е., Комлева Я.М., Осадчая П.В. Влияние мутации A82G в гене MMP-12 и C634G в гене VEGF-A на течение варикозной болезни нижних конечностей и риск развития рецидива заболевания. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):56–62. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.3>

# THE EFFECT OF THE A82G MUTATION IN THE MMP-12 GENE AND C634G MUTATION IN THE VEGF-A GENE ON THE COURSE OF LOWER LIMB VARICOSE VEINS AND THE RISK OF DISEASE RECURRENCE

G.V. Yarovenko<sup>1</sup>, S.E. Katorkin<sup>1</sup>, Y.M. Komleva<sup>2</sup>, P.V. Osadchaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia.

<sup>2</sup>Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, 20, p. 1, Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia

**Abstract.** *Aim:* creation of a method for predicting the development of varicose veins of the lower extremities and its recurrence. *Object and methods.* 2 independent studies of patients with C2-C6 varicose veins of the lower extremities (CEAP-classifier) were conducted. In the first, with ultrasound diagnosis of the main veins of the lower extremities and genomic analysis of blood samples, 75 participants (men 20, women 55), mean age  $43.7 \pm 5.9$  years. All patients were randomized into two groups: group I ( $n = 17$ ) – with recurrent varicose veins; Group II ( $n = 58$ ) – applied with varicose veins for the first time. The 2nd study involved 44 (men 10, women 34), mean age  $55.5 \pm 2.7$  years. Similarly, patients were divided into groups – I (5) and II (39 people). All patients of the first stage of the study underwent real-time PCR with allele-specific primers to determine the A82G mutation in the MMP-12 gene (matrix metalloproteinase-12) and the second stage C634G in the VEGF-A gene (endothelial fibroblast growth factor – A). *Results of the study.* In patients of both groups I and II, having the MMP-12 gene in the heterozygous variant, dilatation of the tibial and popliteal veins was present ( $6.4 \pm 0.3$  mm and  $10.7 \pm 0.24$  mm, respectively) with the presence reflux and slowing down the evacuation of blood from the deep venous system. In patients of group I, the MMP-12 gene was found in 80 % of cases, as A/A (homozygous) and A/G (heterozygous variation), while in group II only in 33.3 % of cases. Pearson's goodness-of-fit criterion  $\chi^2 = 10.4$  (the critical value of the criterion is 6.63),  $p < 0.01$ . The frequency of recurrence of varicose veins and mutation of the MMP-12 gene according to the Spearman test was 1.0 with the number of degrees of freedom 23,  $p < 0.05$ . In the 2nd study, a correlation was found between groups I and II of patients with the C/C genotype (Pearson's coefficient  $\chi^2 = 0.79$ ,  $p < 0.11$ ) and a correlation in the duration of the disease between groups of patients with the C/C genotype (homozygous variation) and C /G (heterozygous variation) – Pearson correlation coefficient  $\chi^2 = 0.92$  ( $p < 0.01$ ). *Conclusion.* The revealed relationship between the MMP-12 gene polymorphism and the frequency of varicose vein recurrence is a predictor of the development of structural changes in the vein wall, and a mutation in the VEGF-A gene occurs with a long history of the disease.

**Key words:** varicose veins of the lower extremities, recurrence of varicose veins, gene mutation, VEGF-A, MMP-12.

**Competing interests.** The authors declare no competing interests.

**Funding.** This research received no external funding.

**Gratitude.** The authors express their gratitude to the Director of the Institute of Experimental Medicine and Biotechnology of Samara State Medical University, Doctor of Medical Sciences L.V. Limareva for assistance in conducting genetic research.

**Compliance with ethical principles.** The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

**Cite as:** Yarovenko G.V., Katorkin S.E., Komleva Y.M., Osadchaya P.V. The effect of the A82G mutation in the MMP-12 gene and C634G mutation in the VEGF-A gene on the course of lower limb varicose veins and the risk of disease recurrence. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):56–62. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.3>

## Введение

Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) зачастую приводит к развитию хронической венозной недостаточности (ХВН), что характеризуется появлением расширенных и извитых подкожных вен нижних конечностей при этом возраст и семейный анамнез считаются важными факторами риска [1–3], с подавляющим большинством клинических и патологических проявлений, от ограниченного дискомфорта в ногах до отёка и незаживающих язв [4–6].

Варикозное расширение вен определяется с C2 в клинической классификации клинических, этиологических, анатомических и патофизиологических (CEAP) хронических венозных заболеваний [3]. Несмотря на многофакторный патогенез варикозного расширения вен, генетические факторы и факторы окружающей среды остаются недостаточно изученными [7].

При ХВН некоторые наследственные факторы могут играть важную роль в развитии заболевания, включая постоянное ухудшение состояния венозной стенки из-за мутаций генов, способствующих деформации стенки вены с гипертрофией мышечного слоя, изменением структуры внеклеточного матрикса [8] и персистирующей венозной гипертензией [9].

Полиморфизмы генов, способствующие ремоделированию венозной стенки, до сих пор изучены мало. Эти ассоциации могут иметь будущее прогностическое и терапевтическое значение. Важные гены/белки-кандидаты включают MMP – металлопротеиназы матрикса (деградация внеклеточного матрикса), VEGF – факторы роста эндотелия сосудов (ангиогенез и целостность сосудистой стенки), FOXC2 (развитие сосудов), гемохроматоз (участвующий в венозных изъязвлениях и абсорбции железа) и различные типы коллагена, влияющие на прочность стенок вен и FRF – фактор роста фибробластов, способствующий деградации венозной стенки [10].

У больных ВБНК отмечены генетически сниженная способность к сокращению гладкомышечных клеток стенок вен, их ремоделирование за счёт повышенного синтеза матриксного Gla-белка, гиперпродукции TGF- $\beta$ 1, ингибитора матриксной металлопротеиназы, гипергомоцистеинемия и мутации в генах, кодирующих синтез тромбомодулина. Варикозная трансформация вен считается малым феноменом недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), приводящим к разрушению их стенок за счёт аномалий волокнистых структур и внеклеточного матрикса (ВКМ). Подтверждение роли НДСТ в

развитии варикозной болезни позволит обеспечить индивидуальный подход к лечению пациентов и выбору адекватной послеоперационной терапии, направленной на предупреждение рецидива заболевания [11].

ХВН протекает с каскадом воспалительных реакций в мягких тканях нижних конечностей. На первом этапе развивается липодерматосклероз, при котором на фоне сохраненной структуры мягких тканей происходит увеличение площади капиллярного русла не за счёт возрастания их абсолютного количества, а в результате их удлинения и извитости [12, 13]. На этой стадии начинает вырабатываться сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) типа А [14]. Он стимулирует экспрессию эндотелиоцитами адгезионных молекул ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина, которые опосредуют связывание лейкоцитов с эндотелием и способствуют их проникновению в ткань [12, 14, 15]. Помимо индукции синтеза адгезионных молекул, VEGF-А является мощным митогеном для эндотелиальных клеток, увеличивает проницаемость сосудов и регулирует экспрессию MMP и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП). Циркулирующий белок VEGF впоследствии связывается с VEGF R-1 или VEGF R-2 рецептором на клетках эндотелия, стимулируя клеточный отклик, присоединяясь к рецепторам с тирозинкиназной активностью на поверхности клетки путём их трансформирования и, тем самым, способствуя ангиогенезу. Белки VEGF содействуют обеспечению кислородом тканей при пониженной циркуляции крови. Необходимо отметить, что избыточная экспрессия VEGF приводит к сосудистым изменениям в любых частях тела [16, 17], а средний уровень VEGF у пациентов с ХВН 3–4-го клинических классов статистически значимо выше, чем у здоровых людей [18].

Структура и функция стенки вены частично регулируются матриксными металлопротеиназами, представляющими собой цинк-зависимые эндопептидазы, которые секретируются в виде неактивных про-MMP различными клетками венозной стенки, включая фибробласты и лейкоциты. MMP регулируются на уровне экспрессии мРНК и путём активации удаления пропептидного домена из их латентной зимогенной формы. MMP разрушают различные белки ВКМ, включая коллаген и эластин, и могут влиять на другие клеточные процессы, включая эндотелий-опосредованную дилатацию, миграцию гладкомышечных клеток и их сокращение. Установлено, что повышенное венозное гидростатическое давление нижних конечностей увеличивает факторы, индуцируемые гипоксией, и другие индуцирующие MMP факторы. Это приводит к увеличению экспрессии/активности MMP, деградации белка ВКМ, ослаблению стенки вены и её расширению. Модуляция эндогенных ТИМП и экзогенных синтетических ингибиторов MMP может обеспечить новые подходы к лечению ВБНК [19, 20].

MMP играют роль в ремоделировании сосудистой ткани во время различных биологических процессов, таких как ангиогенез, эмбриогенез, морфогенез и заживление ран. Изменения в специфических MMP могут влиять на ремоделирование артерий, значительное расширение вен и развитие заболеваний вен нижних конечностей.

MMP часто регулируются эндогенными ТИМП, а соотношение MMP/ТИМП определяет степень деградации белка ВКМ и ремоделирования ткани. MMP могут служить биомаркерами и потенциальными терапевтическими мишенями для определённых сосудистых заболеваний [21–23].

Необходимо отметить, что, несмотря на развитие новых методов лечения ВБНК, распространённость рецидива заболевания сохраняется в колоссальных пределах (7–80 %) у прооперированных пациентов [24].

Возможно, это связано с тем, что все используемые методы лечения применяются у пациентов со значимыми проявлениями заболевания и на более поздних стадиях развития ВБНК. Таким образом, накопленная в настоящее время внушительная научная информация не позволяет построить полную и непротиворечивую картину развития ВБНК и ХВН, и, поэтому, требуются дальнейшие разработки. С нашей точки зрения исследование мутации в генах MMP и VEGF-А является актуальным.

**Цель исследования:** создание способа прогнозирования развития варикозной болезни нижних конечностей и её рецидива.

#### Объект и методы

Проведено два независимых одноцентровых рандомизированных перспективных исследования, где нами была определена взаимосвязь мутаций в генах MMP-12 и VEGF-А с частотой возникновения рецидивов ВБНК. Протокол исследований был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол № 212 от 11.11.2020). От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании до выполнения каких-либо медицинских вмешательств, которое проводилось в соответствии с утверждённым протоколом и этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Критерии включения пациентов в исследования: возраст 18 лет и старше, пол любой, подтверждённое врачом – сосудистым хирургом основное заболевание – варикозная болезнь нижних конечностей и рецидив основного заболевания.

Из исследования исключались пациенты с клиническим классом C1 по CEAP, врождённым варикозным расширением вен или посттромботическим синдромом, с наличием сопутствующей патологии в стадии декомпенсации и в остром периоде, заболеваниями опорно-двигательной системы, сахарным диабетом, беременностью в ходе исследования, заболеваниями свертывающей системы крови, а также лица с предшествующим тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Группу наблюдения составили 119 пациентов с ВБНК. Всем пациентам проведено клиническое обследование, включая дуплексное ультразвуковое исследование венозной системы нижних конечностей. Для исключения посттромботических изменений тщательно исследовалось состояние глубоких вен нижних конечностей. Рефлюкс поверхностной венозной системы, определяемый

с помощью приёма дистальной компрессии, продолжительностью более 0,5 секунд, расценивали как патологический. Для классификации проявлений ВБНК использовали международную систему классификации клинической тяжести, этиологии, анатомии и патофизиологии по CEAP. Из исследования исключались пациенты с клиническим классом C1 по CEAP и лица с посттромботическим синдромом или врожденным варикозным расширением вен. Описательная характеристика пациентов, включённых в исследования представлена в таблице 1.

В первом исследовании пациентам ( $n = 75$ ) помимо клинического обследования и цветного доплеровского картирования магистральных вен нижних конечностей проводили геномный анализ венозной крови на мутацию A82G гена MMP-12. Средний возраст пациентов составил  $43,7 \pm 5,9$  года, преобладали женщины – 55 (73,3 %). Длительность анамнеза от 2,5 до 34 лет. Пациенты с C2-C6 клиническими классами ВБНК были разделены на две группы.

В I группу ( $n = 17$ ) вошли пациенты с рецидивом ВБНК. Всем пациентам ранее выполнялись оперативные вмешательства на поверхностных и перфорантных венах. Объём операции избирался с учётом выявленных гемодинамических нарушений: кроссэктомия и короткий стриппинг или лазерная абляция, удаление варикозно трансформированных притоков большой и малой подкожных вен методом минифлебэктомии. В II группу ( $n = 58$ ) были включены не оперированные пациенты с ВБНК, диагностированной впервые.

Во втором исследовании пациентам ( $n = 44$ ) помимо клинического обследования и цветного доплеровского картирования магистральных вен нижних конечностей проводили исследование венозной крови на мутацию гена VEGF-A. Средний возраст пациентов составил  $55,5 \pm 2,7$  года, из них 13 (29,5 %) лиц молодого возраста, трудоспособных – 26 (59 %) человек. Как и в первом исследовании преобладали женщины – 34 (77,3 %). Длительность анамнеза составляла от 1,8 до 21 года. Все пациенты, вошедшие в исследование с ВБНК клинических классов C2–C6 по CEAP, также были рандомизированы на две группы: I группа ( $n = 5$ ) – ранее оперированные пациенты с рецидивом ВБНК и II группа ( $n = 39$ ) – пациенты с впервые установленным диагнозом ВБНК.

Для выделения DNA (дезоксирибонуклеиновая кислота) во всех исследованиях использовался «классический» фенол-хлороформный метод. Принцип метода заключался в разделении фаз раствора DNA и фенол-хлороформной смеси и удалении вместе с фенольной и хлороформными фазами белков и полисахаридов, который обеспечивал большой выход DNA. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами в формате реального времени позволяла эффективно и качественно определять мутацию в геномных DNA у обследуемых пациентов. При ПЦР-генотипировании полиморфизма A82G гена MMP-12 могут выявляться следующие

генотипы: A/A (гомозигота по первой аллели), A/G (гетерозигота), G/G (гомозигота по второй аллели), а полиморфизма C634G гена VEGF-A генотипы: C/C (гомозигота по первой аллели), C/G (гетерозигота), G/G (гомозигота по второй аллели).

### Результаты исследования

При ПЦР-генотипировании полиморфизма A82G гена MMP-12 нами выявлены следующие генотипы: A/A (гомозигота по первой аллели), A/G (гетерозигота). При оценке методом цветного доплеровского картирования магистральных вен оценивалось состояние клапанного аппарата глубоких и поверхностных вен, стенок венозных сосудов и окружающих их мягких тканей поражённой конечности. В результате ЦДК было установлено, что у пациентов, имеющих ген MMP-12 в гетерозиготном варианте, как I, так и II группы, присутствовала дилатация берцовых вен или подколенной вены (диаметр сосудов  $6,4 \pm 0,3$  мм и  $10,7 \pm 0,24$  мм соответственно) с клапанной недостаточностью подколенной вены и патологическим рефлюксом с замедлением венозной эвакуации.

Установлено, что у пациентов I группы, с рецидивом варикозной болезни, ген MMP-12 встречался в 80 % случаев (A/A, A/G вариации), тогда как во II группе – только в 33,3 % наблюдений в аналогичных вариациях. Критерий Пирсона  $\chi^2 = 10,4$  (критическое значение – 6,63 при  $p < 0,01$ ). Коэффициент корреляции Спирмена – 1,0 (критическое значение 0,398 при  $p < 0,05$ ), используемый для определения зависимости ВБНК с частотой возникновения мутаций в гене MMP, – 12 (табл. 2).

При ПЦР-генотипировании полиморфизма C634G гена VEGF-A нами получены генотипы: C/C (гомозигота по первой аллели), C/G (гетерозигота). Генотип G/G у обследуемых пациентов обнаружен не был. Частота генотипов C/C и C/G у всех пациентов, вошедших во второе исследование составила 70,45 % и 29,55 % соответственно. В I группе пациентов, с рецидивом варикозной болезни, C/C и C/G составила 80 % и 20 % соответственно, а во II группе, с первично выявленным заболеванием, – 69,3 % и 30,7 %. Частота аллеля C соответствовала 85,23 %, а аллеля G – 14,77 %. С нашей точки зрения, полученные результаты подтверждают, что существует корреляция между группами пациентов с генотипом C/C и C/G – коэффициент корреляции Пирсона  $\chi^2 = 0,861$  ( $p < 0,08$ ) (табл. 2). Также были выявлена корреляция по клиническим классам C2-C6 ВБНК между I и II группами пациентов с C/C генотипом (коэффициент Пирсона  $\chi^2 = 0,799$ ,  $p < 0,11$ ) и корреляция между I и II группами пациентов с C/G генотипом (коэффициент Пирсона  $\chi^2 = 0,604$ ,  $p < 0,28$ ). Получена статистически значимая корреляция (коэффициент Пирсона  $\chi^2 = 0,917$ , при  $p < 0,01$ ) в зависимости от длительности заболевания ВБНК между группами пациентов с генотипом C/C и C/G.

**Таблица 1.** Описательная характеристика пациентов (n = 119) с варикозной болезнью нижних конечностей  
**Table 1.** Descriptive characteristics of patients (n = 119) with varicose veins of the lower extremities

Переменная	Значения переменной	
	Первое исследование	Второе исследование
Возраст (годы)	43,7 ± 5,9	55,5 ± 2,7
Пол, н.д. (%)		
Мужчины	20 (26,7 %)	10 (22,7 %)
Женщины	55 (73,3 %)	34 (77,3 %)
Возраст начала ВБНК, n (%)		
младше 20 лет	19 (25,3 %)	12 (27,3 %)
21–30 лет	36 (48,0 %)	21 (47,7 %)
31–40 лет	13 (17,3 %)	8 (18,2 %)
41–50 лет	5 (6,7 %)	2 (4,5 %)
старше 50 лет	2 (2,7 %)	1 (2,3 %)
Семейный анамнез, n (%)		
Да	58 (77,3 %)	35 (79,5 %)
Нет	14 (18,7 %)	8 (18,2 %)
Н/Д	3 (4,0 %)	1 (2,3 %)
Класс CEAP, n (%)		
C2	23 (30,7 %)	12 (27,3 %)
C3	37 (49,3 %)	21 (47,7 %)
C4	11 (14,7 %)	6 (13,6 %)
C5	3 (4,0 %)	4 (9,1 %)
C6	1 (1,3 %)	1 (2,3 %)

**Таблица 2.** Полученные мутации генов у пациентов (n = 119) первого и второго исследований  
**Table 2.** Obtained gene mutations in patients (n = 119) of the first and second studies

Пациенты	Мутация генов				Критерий Пирсона $\chi^2$	Значимость признака
	Гомозиготная вариация		Гетерозиготная вариация			
	MMP 12 (A/A)	VEGF-A (C/C)	MMP12 (A/G)	VEGF-A (C/G)		
n = 22 (1 этап – 17; 2 этап – 5)	50 %	80 %	30 %	20 %	10,4	0,01
n = 97 (1 этап – 58; 2 этап – 39)	13,3 %	69,2 %	20 %	30,7 %	0,861	0,08

## Обсуждение

Из-за высокой распространённости ХВН, резкого омоложения пациентов с рассматриваемой патологией и значительного количества послеоперационных рецидивов заболевания в настоящее время уделяется пристальное внимание изучению связи ВБНК с геномом. Это направление будет способствовать переходу к персонализированной (персонифицированной) медицине – совокупность методов профилактики любого патологического состояния, в частности ВБНК, диагностики и лечения, основанных на индивидуальных особенностях каждого пациента. Это быстро развивающаяся область здравоохранения, основанная на интегрированном, координированном и индивидуальном для каждого пациента подходе к анализу возникновения и течения заболевания. Интегральная медицина, в первую очередь, включает разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и его мониторинг [25, 26]. Персонализированная медицина интегрирует генетическую и другую информацию о пациенте для предупреждения и лечения комплексных нарушений на основе наблюдений «от науки к клинике» [27]. Генетические, эпигенетические, транскриптомные, протеомные, метаболомные, метагеномные маркеры, совокупность вариативных фенотипических признаков (как всего организма па-

циента, так его отдельных тканей и клеток) являются индивидуальными особенностями больного. Геномный предикторный подход позволит предупредить развитие патологии вместо диагностики уже выраженного заболевания.

Проанализировав полученные данные, выявлена статистически значимая взаимосвязь полиморфизма гена MMP-12 с частотой рецидива ВБНК. Согласно полученным результатам частота в популяции людей с гетерозиготной мутацией в гене MMP-12 статистически значимо выше. Это может свидетельствовать о менее благоприятном прогнозе. Необходимо отметить, что различные полиморфизмы гена MMP-12 могут использоваться в качестве раннего диагностического маркера патологических изменений в стенке венозного сосуда и ВКМ. Поэтому, имея для анализа эти диагностические данные и результаты клинического обследования пациента, можно выбрать более правильную тактику лечения ВБНК или рекомендовать постоянные профилактические мероприятия, предупреждающие её развитие.

Понимание молекулярной основы возникновения и развития ВБНК, MMP-индуцированных функциональных изменений венозной стенки при данной патологии, с нашей точки зрения, даст ценную информацию о механизмах, связанных с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний. Нами установлено, что корреляция между рецидивом ВБНК и его отсутствием в зависимости от клинического класса по CEAP для VEGF-A

статистически не значима. Корреляция по длительности заболевания ВБНК между пациентами с генотипом С/С и С/Г статистически значима. При более длительном течении ВБНК статистически значимо чаще происходят мутации в гене VEGF-A, отягощающее её течение.

Рецидив ВБНК является сложной задачей для врача и проблемой для пациента. Как показывает анализ литературных данных, внедрение в широкую клиническую практику разнообразных миниинвазивных, альтернативных классическому оперативному лечению, методов не привело к значимому снижению распространённости рецидива ВБНК. Поэтому необходим анализ и пересмотр

подходов к интерпретации и лечению, возникающих после их применения, рецидивов. Необходим переход к персонализированному подходу в лечении пациентов с ВБНК и особенно с проявлениями ХВН, что, несомненно, позволит улучшить результаты лечения этой патологии.

### Заключение

Взаимосвязь полиморфизма гена MMP-12 с частотой рецидива ВБНК может служить предиктором развития патологических структурных изменений в стенке венозного сосуда и ВКМ, а мутация в гене VEGF-A возникает в основном при длительном анамнезе заболевания.

### Литература [References]

- 1 Abou-ElWafa HS, El-Metwaly AAM, El-Gilany AH. Lower Limb Varicose Veins among Nurses: A Single Center Cross-Sectional Study in Mansoura, Egypt. *Indian J Occup Environ Med*. 2020 Sep-Dec;24(3):172-177. [https://doi.org/10.4103/ijoom.IJOEM\\_264\\_19](https://doi.org/10.4103/ijoom.IJOEM_264_19). Epub 2020 Dec 14. PMID: 33746431; PMCID: PMC7962502.
- 2 Камаев А.А., Булатов В.Л., Вахра́тьян П.Е. и др. Варикозное расширение вен. *Флебология*. 2022;16(1):41-108. <https://doi.org/10.17116/flebo20221601141> [Kamaev A.A., Bulatov V.L., Vakhratyan P.E. and others. Varicose veins. *Phlebology*. 2022;16(1):41-108. <https://doi.org/10.17116/flebo20221601141> (In Russ)]
- 3 Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H [and al]. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 May;8(3):342-352. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.12.075>. Epub 2020 Feb 27. Erratum in: *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Jan;9(1):288. PMID: 32113854.
- 4 Yang GK, Parapini M, Gagnon J, Chen JC. Comparison of cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for the treatment of varicose veins. *Phlebology*. 2019 May;34(4):278-283. <https://doi.org/10.1177/0268355518794105>. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30114987.
- 5 Epstein D, Onida S, Bootun R, Ortega-Ortega M, Davies AH. Cost-Effectiveness of Current and Emerging Treatments of Varicose Veins. *Value Health*. 2018 Aug;21(8):911-920. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.01.012>. Epub 2018 Mar 15. PMID: 30098668.
- 6 Oliveira RA, Mazzucca ACP, Pachito DV, Riera R, Baptista-Silva JCDC. Evidence for varicose vein treatment: an overview of systematic reviews. *Sao Paulo Med J*. 2018 Jul-Aug;136(4):324-332. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0003240418>. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30020324; PMCID: PMC9881696.
- 7 Fukaya E, Flores AM, Lindholm D, Gustafsson S, Zanetti D, Ingelsson E, Leeper NJ. Clinical and Genetic Determinants of Varicose Veins. *Circulation*. 2018 Dec 18;138(25):2869-2880. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035584>. PMID: 30566020; PMCID: PMC6400474.
- 8 Costa D, Andreucci M, Ielapi N, Serraino GF, Mastroberto P, Bracale UM, Serra R. Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 18;24(3):1928. <https://doi.org/10.3390/ijms24031928>. PMID: 36768250; PMCID: PMC9916309.
- 9 Aslam MR, Muhammad Asif H, Ahmad K, Jabbar S, Hayee A, Sagheer MS, Rehman JU, Khalid S, Hashmi AS, Rajpoot SR, Sharif A. Global impact and contributing factors in varicose vein disease development. *SAGE Open Med*. 2022 Aug 25;10:20503121221118992. <https://doi.org/10.1177/20503121221118992>. PMID: 36051783; PMCID: PMC9425889.
- 10 Bharath V, Kahn SR, Lazo-Langner A. Genetic polymorphisms of vein wall remodeling in chronic venous disease: a narrative and systematic review. *Blood*. 2014 Aug 21;124(8):1242-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-558478>. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25006132.
- 11 Studennikova VV, Severgina LO, Dzyundzya AN, Korovin IA. Mekhanizmy razvitiia i osobennosti varikoznoi bolezni ven nizhnikh konechnostei v detskom i molodom vozraste [Lower extremity varicose veins in childhood and at a young age: Mechanism of development and specific features]. *Arkh Patol*. 2017;79(4):56-60. Russian. <https://doi.org/10.17116/patol201779456-60>. PMID: 28792000.
- 12 Segiet O, Brzozowa M, Piecuch A, Dudek D, Reichman-Warmusz E, Wojnicz R. Biomolecular mechanisms in varicose veins development. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(2):377-384. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2014.10.009>
- 13 Pocock E, Alsaigh T, Mazor R, Schmid-Schönbein G. Cellular and molecular basis of venous insufficiency. *Vasc Cell*. 2014;6(1):24. <https://doi.org/10.1186/s13221-014-0024-5>
- 14 Yasim A, Kilinc M. Serum concentration of procoagulant, endothelial and oxidative stress markers in early primary varicose veins. *Phlebology*. 2008;23(1):15-20.
- 15 Kim I, Moon SO, Kim SH, Kim HJ, Koh YS, Koh GY. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2001;276(10):7614-7620.
- 16 Chen Y, Peng W, Raffetto JD, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases in Remodeling of Lower Extremity Veins and Chronic Venous Disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:267-299. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.003>. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28413031; PMCID: PMC5411014.
- 17 Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241-330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>. Epub 2017 Sep 19. PMID: 29310800; PMCID: PMC5765875.
- 18 Камаев А.А., Булатов В.Л., Вахра́тьян П.Е., Волков А.М., Волков А.С. и др. Клинические рекомендации. Варикозное расширение вен. *Флебология*. 2022;16(1):41–108. <https://doi.org/10.17116/flebo2022> [Kamaev A.A., Bulatov V.L., Vakhratyan P.E., Volkov A.M., Volkov A.S., etc. Clinical recommendations. Varicose veins. *Phlebology*. 2022;16(1):41–108. <https://doi.org/10.17116/flebo2022> (In Russ)]
- 19 Lim C, Gohel M, Shepherd A, Paleolog E, Davies A. Venous hypoxia: a poorly studied etiological factor of varicose veins. *J Vasc Res*. 2011;48(3):185-194. <https://doi.org/10.1159/000320624>.
- 20 Шадрина А. С., Сметанина М. А., Севостьянова К. С. и др. Выявление полиморфных вариантов генов, ассоциированных с риском варикозной болезни нижних конечностей у русских жителей Российской Федерации. *Флебология*. 2016;10(2):68-76. [Shadrina A. S., Smetanina M. A., Sevostyanova K. S. [et al.]. Identification of polymorphic gene variants associated with the risk of varicose veins of the lower extremities in Russian residents of the Russian Federation. *Phlebology*. 2016;10(2):68-76. (In Russ)]

- 21 Колобова О.И., Симонова О.Г., Лещенко В.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе варикозной болезни. *Политравма*. 2015;1:36-41. [21 Kolobova O.I., Simonova O.G., Leshchenko V.A. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of varicose veins. *Polytrauma*. 2015;1:36-41. (In Russ)]
- 22 Шевела А.И., Новак Е.В., Серяпина Ю.В. и др. Полиморфные варианты генов матриксных металлопротеиназ и VEGF-предикторы варикозной болезни? *Фундаментальные исследования*. 2014;10-7:1399-1403. [Shevela A.I., Novak E.V., Seryapina Yu.V. et al. Polymorphic variants of matrix metalloproteinase genes and VEGF-predictors of varicose veins? *Fundamental research*. 2014;10-7:1399-1403. (In Russ)]
- 23 Яровенко Г.В., Фесюн А.В. Рецидив варикозной болезни нижних конечностей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018;11(3):183-185. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2018-11-3-183-185> [Yarovenko G.V., Fesyun A.V. Relapse of varicose veins of the lower extremities. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2018;11(3):183-185. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2018-11-3-183-185> (In Russ)]
- 24 Смирнов А.А., Куликов Л.К., Привалов Ю.А., Соботович В.Ф. Рецидив варикозного расширения вен нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2015;23(4):447-451. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.4.447> [Smirnov A.A., Kulikov L.K., Privalov Yu.A., Sobotov V.F. Relapse of varicose veins of the lower extremities. *Surgery news*. 2015;23(4):447-451. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.4.447> (In Russ)]
- 25 Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2011;12:217-44. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082410-101446>. PMID: 21721939.
- 26 Jain KK. From molecular diagnostics to personalized medicine. The IBC Workshop, London, UK, 1st May, 2002. *Expert Rev Mol Diagn*. 2002 Jul;2(4):299-301. <https://doi.org/10.1586/14737159.2.4.299>. PMID: 12138493.
- 27 Whitcomb DC. Going MAD: development of a "matrix academic division" to facilitate translating research to personalized medicine. *Acad Med*. 2011 Nov;86(11):1353-9. <https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e3182303d7a>. PMID: 21952059; PMCID: PMC3210110.

#### Авторская справка

##### Яровенко Галина Викторовна

Д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии.  
ORCID 0000-0002-5043-7193; SPIN-код: 6154-6168;  
Web of Science: GXF-8219-2022; Yarovenko\_galina@mail.ru  
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста.

##### Каторкин Сергей Евгеньевич

Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии.  
ORCID 0000-0001-7473-6692; SPIN-код: 7259-3894; Web of Science: A-7606-2016  
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, редактирование.

##### Комлева Ярослава Михайловна

Клинический ординатор.  
ORCID 0000-0003-2916-3420; SPIN-код 6828-8665  
Вклад автора: сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.

##### Осадчая Полина Владиславовна

Клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии.  
ORCID 0000-0002-9804-9026; SPIN-код: 5076-8378  
Вклад автора: сбор и обработка материала.

#### Author's reference

##### Galina V. Yarovenko

Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Hospital Surgery.  
ORCID 0000-0002-5043-7193; SPIN code: 6154-6168;  
Web of Science: GSF-8219-2022; Yarovenko\_galina@mail.ru  
Author's contribution: research concept and design, statistical processing, writing the text.

##### Sergey E. Katorkin

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery.  
ORCID 0000-0001-7473-6692; SPIN code: 7259-3894; Web of Science: A-7606-2016  
Author's contribution: research concept and design, editing.

##### Yaroslav M. Komleva

Clinical resident.  
ORCID 0000-0003-2916-3420; SPIN code 6828-8665  
Author's contribution: interpretation of data for the work, statistical processing, writing the text.

##### Polina V. Osadchaya

Clinical resident of the Department of Hospital Therapy with a course of transfusiology.  
ORCID 0000-0002-9804-9026; SPIN code: 5076-8378  
Author's contribution: interpretation of data for the work.